HALDOL 10 mg-Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Tablette enthält 10 mg Haloperidol.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1

3. Darreichungsform

Tabletten.

1 mg Tabletten: Weiße, runde, bikonvexe, kreuzförmig gekerbte Tabletten mit der Inschrift "JANSSEN" auf einer Seite. Die Kreuz-/Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tabletten, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

10 mg Tabletten: Gelbe, runde, bikonvexe, in der Mitte gekerbte Tabletten mit der Inschrift "JANSSEN" auf einer Seite und „H/10“ auf der anderen Seite. Die Kreuz-/Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tabletten, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Akute und chronische Schizophrenie
- Akute Manie
- Akute psychomotorische Erregungszustände
- Organisch bedingte Psychosen
- Tourette-Syndrom
- Add on-Therapie bei Tics und therapieresistenten Zwangsstörungen

Nach Ausschöpfen aller anderen therapeutischen Möglichkeiten kann Haldol außerdem indiziert sein

- als adjuvante Schmerztherapie
- in der Prophylaxe und Behandlung postoperativer Übelkeit und Erbrechens

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Haldol 1 mg Tabletten eignen sich vor allem für die niedrig dosierte Behandlung.

Dosierung

Die Haldol-Tagesdosis wird stets individuell bestimmt und ist, abgestimmt auf die Indikation und Symptomatik, langsam zu erhöhen oder zu reduzieren, bis ein optimaler Effekt mit einem Minimum an Nebenwirkungen erreicht ist. Dieses Vorgehen ist besonders bei älteren Patienten notwendig. Die Dauer der Anwendung richtet sich nach der Schwere des Krankheitsbildes. Nach Erreichen des Steady-state (üblicherweise nach etwa 5 Tagen) ist keine weitere Kumulation zu erwarten.

Als Richtlinien (Durchschnittswerte) für den Therapiebeginn werden folgende Dosierungen empfohlen:

- Akute und chronische Schizophrenie, akute Manie, akute psychomotorische Erregungszustände, organisch bedingte Psychosen

  Erwachsene

  Beginn mit 3 – 9 mg oral pro Tag. Im Allgemeinen ist für Erwachsene ein Dosisrahmen zwischen 5 und 20 mg zu empfehlen.Eine maximale Tagesdosis von 40 – 60 mg sollte in der Regel nicht überschritten werden.

  Haloperidol sollte bei der Behandlung der akuten Schizophrenie, der akuten Manie, akuter psychomotorischer Erregungszustände und organisch bedingter Psychosen bei Erwachsenen vorzugsweise parenteral verabreicht werden.
- Tourette-Syndrom, Add on-Therapie bei Tics und therapieresistenten Zwangsstörungen

  Erwachsene

  2 – 8 mg oral pro Tag

  Adjuvante Schmerztherapie, Prophylaxe und Behandlung postoperativer Übelkeit und Erbrechens

  Die Dosierung orientiert sich an Zielsyndrom und Verträglichkeit.

  Erwachsene

  1,5 – 3 mg oral pro Tag.

  Bei der Behandlung von schweren Formen von Erbrechen bei Erwachsenen sollte Haloperidol vorzugsweise parenteral verabreicht werden

Ältere Patienten:

Bei älteren Patienten kann im Allgemeinen mit niedrigeren Dosierungen eine Wirkung erzielt werden. Tagesdosen zwischen 0,5 und 4 mg sollten nicht überschritten werden.

Kinder und Jugendliche

Kinder unter 3 Jahren:

Für Kinder unter drei Jahren kann die Anwendung von Haldol Tabletten aufgrund mangelnder Daten nicht empfohlen werden.

Kinder und Jugendliche (über 3 Jahren):

Verfügbare Sicherheitsdaten bei Kindern und Jugendlichen deuten auf ein Risiko für Sedierung und extrapyramidale Störungen, einschließlich Spätdyskinesie und Sedierung hin. Es stehen keine Langzeitdaten zur Sicherheit von Haldol in der Behandlung von Kindern und Jugendlichen zur Verfügung.
Sollte nach einer ausführlichen Nutzen-Risiko Bewertung eine Behandlung dennoch angezeigt sein, sind folgende Dosierungen zu berücksichtigen:
0,025–0,05 mg/kg KG oral pro Tag.
Bei Tourette-Syndrom, Add on-Therapie bei Tics und therapieresistenten Zwangsstörungen kann, wenn erforderlich, die Dosis auf bis zu 0,2 mg Haloperidol/kg KG pro Tag gesteigert werden.
Eine Tagesdosis von 4 mg sollte nicht überschritten werden.
Patienten mit eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion:
Haloperidol ist bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nur nach strenger Indikationsstellung und wenn keine adäquaten Alternativen zur Verfügung stehen anzuwenden.
Da es keine kontrollierten Studien bei Patienten mit Leber- und Niereninsuffizienz gibt, empfiehlt es sich aus Sicherheitsgründen nur etwa ein Drittel der bei Patienten mit normaler Leber- und Nierenfunktion indizierten Dosis zu verabreichen.
Art der Anwendung
Zum Einnehmen.
Die Tabletten sollen im Ganzen, unzerkaut, mit ausreichend Flüssigkeit (kein Alkohol) eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Butyrophenone oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Komatöse Zustandsbilder.
- Stammhirnerkrankungen, Parkinsonsche Krankheit.
- Anamnestisch bekanntes malignes neuroleptisches Syndrom nach Haloperidolgabe.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Haloperidol darf nur unter besonderer Vorsicht angewendet werden bei

- akuten Intoxikationen durch Alkohol, Opioide, Hypnotika oder zentraldämpfende Psychopharmaka
- Leber- und Niereninsuffizienz
- Hypokaliämie
- Bradykardie
- angeborenem langen QT-Syndrom oder anderen klinisch signifikanten kardialen Störungen (insbesondere Erregungsleitungsstörungen, Arrhythmien) gleichzeitiger Behandlung mit Arzneimitteln, die ebenfalls das QT-Intervall im EKG verlängern oder eine Hypokaliämie hervorrufen können (siehe Abschnitt 4.5)
- prolaktinabhängigen Tumoren, z. B. Mamma-Tumoren
- schwerer Hypotonie bzw. orthostatischer Dysregulation
- endogener Depression
- Erkrankungen des hämatopoetischen Systems
- hirnorganischen Erkrankungen und Epilepsie
- Hyperthyreose
- Blutgerinnseln in der Vergangenheit oder in der Familie des Patienten, da Antipsychotika mit dem Auftreten von Blutgerinnseln in Verbindung gebracht werden.

Vor einer Behandlung mit Haloperidol ist das Blutbild (einschließlich des Differentialblutbildes sowie der Thrombozytenzahl) zu kontrollieren. Bei pathologischen Blutwerten darf eine Behandlung mit Haloperidol nur bei zwingender Indikation und unter häufigen Blutbildkontrollen erfolgen. Eine bestehende Hypokaliämie ist vor Behandlungsbeginn auszugleichen.
Blutbild, Nieren- und Leberfunktion sowie die Kreislaufsituation (einschl. EKG-Ableitung) sind während der Therapie in regelmäßigen Abständen zu überwachen. Ein Ausgangs-EKG sowie -EEG sollten für spätere Verlaufskontrollen vorliegen.
Seltene Todesfälle von psychiatrischen Patienten unter verschiedenen antipsychotischen Medikamenten, wie auch Haldol, wurden berichtet.
Bei älteren Patienten mit Demenz-bedingter Psychose und unter Behandlung mit Antipsychotika besteht ein erhöhtes Risiko von Todesfällen. Analysen von insgesamt 17 placebokontrollierten Studien (Behandlungsdauer 10 Wochen), zum Großteil bei mit atypischen Antipsychotika behandelten Patienten, zeigte bei den mit aktivem Arzneimittel behandelten Patienten ein Risiko für Todesfälle, das um das 1,6 bis 1,7fache höher war als das Risiko bei Placebo-behandelten Patienten. Im Verlauf einer typischen 10-wöchigen, kontrollierten Studie betrug die Mortalitätsrate bei mit aktiver Therapie behandelten Patienten etwa 4,5% verglichen mit einer Mortalitätsrate von etwa 2,6% in der Placebogruppe. Die Todesursachen waren zwar unterschiedlich, bei den meisten Todesfällen schienen aber Herz-

Kreislauf-Erkrankungen (z.B. Herzinsuffizienz, plötzlicher Herztod) oder Infektionskrankheiten (z.B. Pneumonie) im Vordergrund zu stehen. Die Daten zweier großer Beobachtungsstudien zeigen, dass ältere Menschen mit Demenz, die mit konventionellen (typischen) Antipsychotika behandelt wurden, ein geringfügig erhöhtes Sterbe-Risiko im Vergleich zu unbehandelten Patienten aufwiesen. Es gibt nur unzureichende Daten für eine sichere Einschätzung des exakten Risiko-Ausmaßes und der Grund für das erhöhte Risiko ist nicht bekannt.
Haloperidol ist nicht für die Behandlung von Verhaltensstörungen in Zusammenhang mit Demenz zugelassen.

Kinder und Jugendliche

Verfügbare Sicherheitsdaten bei Kindern und Jugendlichen deuten auf ein Risiko für extrapyramidale Störungen, einschließlich Spätdyskinesie und Sedierung hin. Es stehen keine Langzeitdaten zur Sicherheit von Haldol in der Behandlung von Kindern und Jugendlichen zur Verfügung.

Herzerkrankungen

Es gab zusätzlich zu seltenen Berichten über plötzlichen Tod, auch sehr seltene Berichte über QT-Verlängerung und/oder ventrikuläre Arrhythmien. Diese können bei hohen Dosierungen und prädisponierten Patienten häufiger auftreten. Da das Auftreten von QT-Verlängerungen während Haldol-Behandlung beobachtet wurde, ist bei Patienten, bei denen das Risiko einer QT-Verlängerung gegeben ist (QT-Syndrom, Hypokaliämie, Störungen des Elektrolythaushaltes, Einnahme von Medikamenten, die für eine Verlängerung des QT-Intervalls bekannt sind, kardiovaskuläre Erkrankungen, Familienanamnese hinsichtlich QT-Verlängerung) Vorsicht geboten. Dies gilt vor allem bei parenteraler Verabreichung, insbesondere i.v. Verabreichung, von Haldol (siehe auch Abschnitt 4.5). Das Risiko einer QT-Verlängerung und/oder ventrikulärer Arrhythmien kann bei Verabreichung höherer Dosen (siehe Abschnitt 4.8 und 4.9) oder bei parenteraler Verabreichung, insbesondere bei intravenöser Verabreichung, erhöht sein. Bei intravenöser Verabreichung von Haldol sollte eine engmaschige EKG Überwachung zur Erkennung einer QT-Verlängerung und schwerwiegender Herzrhythmusstörungen durchgeführt werden. Beim Auftreten einer Verlängerung des QT-Intervalls im EKG und/oder ventrikulärer Arrhythmien/Torsade de pointes ist die Behandlung mit Haloperidol sofort abzubrechen und entsprechende Maßnahmen zu ergreifen.
Tachykardie und Hypotonie wurden gelegentlich beschrieben.

Vorerkrankungen (Leber, Schilddrüse, Epilepsie, Hirnschäden, Alkoholkrankheit)

Da Haldol in der Leber metabolisiert wird, ist bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen mit besonderer Vorsicht zu dosieren. Es gibt vereinzelte Berichte über Leberfunktionsstörungen oder Hepatitis, in den meisten Fällen in cholestatischer Form.
Thyroxin kann die Haldol-Toxizität fördern. Daher sollte Haldol bei Patienten mit Hyperthyreose mit besonderer Vorsicht angewendet werden. Eine antipsychotische Therapie dieser Patienten muss daher immer mit einer entsprechenden thyreostatischen Behandlung kombiniert werden.
Zu den hormonellen Wirkungen antipsychotischer Neuroleptika zählt auch eine Hyperprolaktinämie, die zu Galaktorrhoe, Gynäktomastie und Oligo- oder Amenorrhoe führen kann. Es wurden auch sehr seltene Fälle von Hypoglykämie und SIADH (Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion) beschrieben.
Besondere Vorsicht ist geboten bei Patienten mit neurologisch erkennbaren subkortikalen Hirnschäden und Neigung zu Krampfanfällen (anamnestisch, bei Alkoholentzug), da Haloperidol die Schwelle für das Auftreten von Krampfanfällen senkt und Grand-mal-Anfälle auftreten können. Epileptiker sollten nur unter Beibehaltung der antikonvulsiven Therapie mit Haloperidol behandelt werden.

Beginn und Beenden der Behandlung

Bei Schizophrenie kann das Ansprechen auf die Behandlung mit antipsychotischen Medikamenten verzögert sein. Auch bei Absetzen der Medikation kann es bis Wiederauftreten der Symptome einige Wochen oder Monate dauern. Um das Auftreten akuter Entzugssyndrome, wie Nausea, Erbrechen oder Insomnie bei plötzlichem Abbruch hochdosierter antipsychotischer Medikation sowie das Auftreten von Rückfällen zu vermeiden, wird ein stufenweises Absetzen empfohlen.

Tardive Dyskinesien

Nach zumeist längerer Therapie mit hohen Dosen oder nach Abbrechen der Therapie kann es zur Manifestation von Spätdyskinesien kommen (anhaltende, vielfach irreversible hyperkinetische Syndrome mit abnormen unwillkürlichen Bewegungen vor allem im Bereich von Kiefer- und Gesichtsmuskulatur, aber auch athetoide und ballistische Bewegungen der Extremitäten). Diese Symptome können bei manchen Patienten dauerhaft sein. Eine gesicherte Therapie dieser Symptome ist derzeit nicht bekannt.
Auf erste dyskinetische Anzeichen, vorwiegend im lingualen und digitalen Bereich ist unbedingt zu achten und die Neuroleptikatherapie sollte sobald wie möglich abgesetzt werden. Bei Behandlung mit Haloperidol über längere Zeit, bei erneuter Aufnahme der Behandlung, bei Erhöhung der Dosis oder bei Umstellung auf eine andere antipsychotische Therapie können Spätdyskinesien maskiert werden und dann erst nach Beendigung der Behandlung in Erscheinung treten.

Extrapyramidalmotorische Symptome

Sehr häufig kommt es während der Behandlung mit Haloperidol - vor allem in den ersten Tagen und Wochen - zu Frühdyskinesien. Parkinson-Syndrom und Akathisie treten im Allgemeinen später auf. Kinder entwickeln bereits bei niedrigen Dosierungen extrapyramidale Störungen. Beim Auftreten von Frühdyskinesien oder Parkinson-Syndromen ist eine Dosisreduktion oder eine Behandlung mit einem anticholinergen Antiparkinsonmittel erforderlich. Diese Medikation sollte jedoch nur im Bedarfsfall und nicht routinemäßig durchgeführt werden. Falls eine Antiparkinson-Medikation erforderlich ist, deren Exkretion schneller erfolgt als diejenige von Haloperidol, kann es zur Vermeidung des Auftretens oder der Verschlechterung extrapyramidalmotorischer Symptome notwendig sein, diese Antiparkinson-Medikation auch nach dem Absetzen von Haloperidol weiterzuführen. Auf den möglichen Anstieg des Augeninnendrucks bei gleichzeitigem Verabreichen von Haloperidol und anticholinergen Medikamenten inklusive Antiparkinson-Medikamenten ist zu achten (siehe Abschnitt 4.5).
Die Behandlung der Akathisie ist schwierig; zunächst kann eine Dosisreduktion versucht werden, bei Erfolglosigkeit kann ein Therapieversuch mit Sedativa, Hypnotika oder Beta-Rezeptorenblockern durchgeführt werden.

Malignes neuroleptisches Syndrom

Wie bei anderen Antipsychotika kann es auch mit Haldol zu einem lebensbedrohlichen malignen Neuroleptika-Syndrom kommen (Fieber über 40°C, Muskelstarre, vegetative Entgleisung mit Herzjagen und Bluthochdruck, Bewusstseinstrübung bis zum Koma), das ein sofortiges Absetzen der Medikation erfordert. In diesem Fall sind ebenso wie bei Überdosierung intensivmedizinische Maßnahmen erforderlich.
Bei Auftreten von hohem Fieber und Muskelstarre ist an ein malignes neuroleptisches Syndrom zu denken, welches nicht selten als Katatonie fehldiagnostiziert wird. Da hier eine erneute Neuroleptikum-Gabe lebensbedrohliche Konsequenzen haben kann, ist die Differentialdiagnose von entscheidender Bedeutung (Medikamentenanamnese, Prüfung auf Rigor, Fieber sowie CK-Anstieg im Blut oder Harn).

Depression

Wie alle Antipsychotika sollte Haldol nicht als Monotherapie eingesetzt werden, wenn Depressionen im Vordergrund stehen. Es sollte dann mit einem Antidepressivum kombiniert werden, wenn psychotische und depressive Symptomatik gleichzeitig vorliegt.
Haloperidol sollte nicht bei schweren depressiven Erkrankungen eingesetzt werden. Bei gleichzeitiger Depression und Psychose sollte Haloperidol mit einem Antidepressivum kombiniert werden (siehe Abschnitt 4.5).

Venöse Thromboembolien

Antipsychotika, inklusive Pimozid, können mit dem Auftreten venöser Thromboembolien (VTE) in Zusammenhang gebracht werden.
Insofern Patienten, die mit Antipsychotika behandelt werden, häufig erworbene Risikofaktoren für eine VTE aufweisen, sollen alle möglichen Risikofaktoren für VTE vor und während der Behandlung mit Pimozid genau bestimmt und Vorbeugungsmaßnahmen getroffen werden.

Hinweis

Der Patient sollte angehalten werden, bei Fieber, Zahnfleisch- und Mundschleimhautentzündungen, Halsschmerzen oder eitriger Angina sowie grippeähnlichen Symptomen - insbesondere wenn diese Symptome innerhalb der ersten 3 Monate nach Beginn der medikamentösen Behandlung auftreten - keine Selbstmedikation mit Analgetika durchzuführen, sondern sofort seinen behandelnden Arzt aufzusuchen.
Haldol 1 mg Tabletten enthalten Laktose und Saccharose.
Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Haldol 1 mg Tabletten nicht einnehmen.
Patienten mit der seltenen hereditären Fructose- / Galactose-Intoleranz, einer Glucose-Galactose-Malabsorption oder einer Sucrase-Isomaltase-Insuffizienz sollten Haldol 1 mg Tabletten nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Einnahme von Alkohol und Haloperidol kann zu einer Verstärkung der Alkoholwirkung und zu einer Blutdrucksenkung führen.
Bei kombinierter Anwendung mit zentraldämpfenden Arzneimitteln (Schlafmittel, Schmerzmittel, andere Psychopharmaka, Antihistaminika, Alkohol) kann es zu verstärkter Sedierung oder Atemdepression kommen.
Eine durch Polypeptid-Antibiotika (z.B. Capreomycin, Colistin, Polymyxin B) hervorgerufene Atemdepression kann durch Haloperidol verstärkt werden.
Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die ebenfalls das QT-Intervall verlängern (z.B. Antiarrhythmika Klasse IA oder III, Makrolid-Antibiotika, Antihistaminika), die zu Elektrolytstörungen führen (z.B. bestimmte Diuretika) oder den hepatischen Abbau von Haloperidol hemmen können (z.B. Cime-

tidin, Fluoxetin), ist zu vermeiden.
Haloperidol wird über verschiedene Wege metabolisiert, unter anderem auch über Glucuronidierung und das Cytochrom-P450-System (vor allem über CYP3A4 oder CYP2D6). Eine Hemmung dieser Abbauwege durch andere Arzneimittel oder eine Verminderung der CYP2D6 Enzymaktivität, kann zu erhöhten Haloperidol-Konzentrationen und einem erhöhten Risiko von Nebenwirkungen einschließlich eines verlängerten QT-Intervalls führen. In pharmakokinetischen Studien wurde über leicht bis mäßig erhöhte Haloperidol-Konzentrationen berichtet, wenn Haloperidol gemeinsam mit Arzneimitteln angewendet wurde, die Substrate oder Inhibitoren von CYP3A4- oder CYP2D6-Isoenzymen sind, wie Itraconazol, Nefazodon, Buspiron, Venlafaxin, Alprazolam, Fluvoxamin, Chinidin, Fluoxetin, Sertralin, Chlorpromazin, und Promethazin. Eine Verminderung der Enzymaktivität von CYP2D6 kann zu erhöhten Konzentrationen von Haloperidol führen. Eine QT-Verlängerung wurde bei gemeinsamer Anwendung von Haloperidol mit den metabolischen Inhibitoren Ketoconazol (400 mg/Tag) und Paroxetin (20 mg/Tag) beobachtet. Es kann notwendig sein, die Haloperidol Dosierung zu reduzieren.
Valproinsäure, eine Substanz welche die Glucuronidierung hemmt, beeinflusst die Plasmakonzentration von Haloperidol nicht.
Die gleichzeitige Gabe von trizyklischen Antidepressiva und Haloperidol führt zu einem Anstieg der Antidepressiva-Plasmaspiegel - es muss mit einer erhöhten Toxizität beider Wirkstoffe (anticholinerge Wirkung, Absenken der Krampfschwelle, insbesondere aber mit kardialen Effekten [QT-Intervall-Verlängerung]) gerechnet werden. Aus diesem Grund wird von dieser Kombination abgeraten.
Durch die Wirkung von Haloperidol auf die Alpha-Adrenorezeptoren ergeben sich folgende Wechselwirkungen:
Stimulanzien vom Amphetamin-Typ: Der stimulierende Effekt des Amphetamins wird vermindert, der antipsychotische Effekt von Haloperidol kann durch Wirkung an den Dopamin-Rezeptoren vermindert sein.
Epinephrin: Paradoxe Hypotension, Tachykardie.
Dopamin: Die periphere Vasodilatation (z.B. A. renalis) bzw. bei hoher Dosis Vasokonstriktion kann durch Haloperidol antagonisiert werden.
Die Wirkung von blutdrucksenkenden Arzneimitteln kann bei gleichzeitiger Gabe von Haloperidol verstärkt werden. Haloperidol kann den blutdrucksenkenden Effekt von adrenerg blockierenden Substanzen wie Guanethidin umkehren. In der Kombination mit Methyldopa können sich verstärkte zentralnervöse Effekte ergeben.
Die Antiparkinson-Wirkung von Levodopa kann herabgesetzt werden.
Bei gleichzeitiger Anwendung mit Carbamazepin, Rifampicin, Phenobarbital oder Phenytoin sowie durch Rauchen kann der Blutspiegel von Haloperidol aufgrund von Enzyminduktion gesenkt werden und so zu einer Abschwächung der Haloperidolwirkung führen. Daher sollte während einer Kombinationsbehandlung die Haldol-Dosis, wenn notwendig, angepasst werden. Nach Beendigung der Behandlung mit diesen Substanzen kann eine Herabsetzung der Haldol-Dosis notwendig sein.
Bei gleichzeitiger Gabe von Lithium kann es selten zu Enzephalopathie, extrapyramidalen Symptomen, Spätdyskinesie, malignem neuroleptischem Syndrom, Störungen des Hirnstamms, akutem Hirnsyndrom und Koma mit Bewusstseinsstörungen und Körpertemperaturerhöhungen kommen. Außerdem kann die gleichzeitige Einnahme von Lithium zu EEG-Veränderungen, vermehrten extrapyramidal-motorischen Störungen sowie Müdigkeit, Zittern und Mundtrockenheit führen.
Es bleibt unklar, ob es sich hier um ein einheitliches Krankheitsbild handelt oder ob die Symptome auf ein malignes Neuroleptika-Syndrom und/oder Lithium-Neurotoxizität zurückzuführen sind. Trotzdem sollte bei Patienten, die gleichzeitig mit Lithium und Haloperidol behandelt werden, bei Anzeichen von Neurotoxizität die Medikation sofort beendet werden.
Bei kombinierter Anwendung von Neuroleptika und anderen Dopaminantagonisten (z.B. Metoclopramid) kann es zu einer Verstärkung der extrapyramidalmotorischen Wirkungen kommen.
Bei gleichzeitiger Anwendung von Haloperidol und Arzneimitteln, die eine anticholinerge Wirkung besitzen (wie z.B. Atropin, Biperiden), kann diese Wirkung verstärkt werden. Dies kann sich in Sehstörungen, Erhöhung des Augeninnendrucks, Mundtrockenheit, beschleunigtem Herzschlag, Verstopfung, Beschwerden beim Wasserlassen, Störungen der Speichelsekretion, Sprechblockade, Gedächtnisstörungen oder vermindertem Schwitzen äußern.
Bei der Behandlung von Kokain-intoxikierten Drogenabhängigen mit Haloperidol kann es zu einer Verstärkung der extrapyramidalmotorischen Wirkungen kommen.
Unter der Therapie mit Haloperidol ist die Wirkung von Disulfiram bei gleichzeitigem Alkoholgenuss abgeschwächt.
Aufgrund von Wechselwirkungen mit gerinnungshemmenden Arzneimitteln ist bei einer gleichzeitig durchgeführten Antikoagulanzien-Therapie die regelmäßige Kontrolle des Gerinnungsstatus in kürzeren Abständen angezeigt.
Die gleichzeitige Einnahme von Tee oder Kaffee kann zu einer Abschwächung der Haloperidol-Wirkung führen.

Wegen der durch Haloperidol hervorgerufenen Prolaktinerhöhung kann die Reaktion auf die Anwendung von Gonadorelin abgeschwächt werden.
Die antikoagulierende Wirkung von Phenindion kann herabgesetzt werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Der Eintritt einer Schwangerschaft während der Behandlung mit Haldol soll nach Möglichkeit vermieden werden. Daher soll vor Beginn der Behandlung ein Schwangerschaftstest vorgenommen werden. Während der Behandlung sind geeignete schwangerschaftsverhütende Maßnahmen durchzuführen. Sollte eine Behandlung während der Schwangerschaft erforderlich werden, müssen Nutzen und Risiko sorgfältig gegeneinander abgewogen werden, da über die Sicherheit von Haloperidol in der Schwangerschaft keine ausreichenden Untersuchungen vorliegen. Tierexperimentelle Studien haben Hinweise auf Fruchtschädigungen ergeben (siehe auch Abschnitt 5.3).
Neugeborene, die während des dritten Schwangerschaftstrimenons Antipsychotika inklusive Haloperidol ausgesetzt waren, haben nach der Geburt ein erhöhtes Risiko für Nebenwirkungen wie extrapyramidale Symptome und/oder Entzugssymptome, die in Schweregrad und Dauer unterschiedlich sein können. Es wurden Fälle von Unruhe, Störungen des Muskeltonus (zu hoch oder zu niedrig), Tremor, Schläfrigkeit, Atemnot oder Schwierigkeiten beim Füttern berichtet. Aus diesem Grund sind Neugeborene sorgfältig zu überwachen.

Stillzeit

Haloperidol geht in die Muttermilch über. Bei gestillten Kindern, deren Mütter Haloperidol erhalten hatten, wurden extrapyramidale Symptome beobachtet. Daher soll unter einer Haloperidol-Behandlung nicht gestillt werden.

Fertilität

Die Auswirkung von Haloperidol auf die Fertilität beim Menschen ist nicht untersucht worden (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Diese Arzneimittel können auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr, zum Bedienen von Maschinen oder zum Arbeiten ohne sicheren Halt beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße zu Beginn der Behandlung und im Zusammenwirken mit Alkohol. Daher sollte das Steuern von Fahrzeugen, das Bedienen von Maschinen oder sonstige gefahrvolle Tätigkeiten - zumindest während der ersten Phase der Behandlung - ganz unterbleiben. Die Entscheidung trifft in jedem Einzelfall der behandelnde Arzt unter Berücksichtigung der individuellen Reaktion und der jeweiligen Dosierung.

4.8 Nebenwirkungen

Die Sicherheit von Haldol wurde bei 284 mit Haloperidol behandelten Personen, die an drei placebokontrollierten Studien, und bei 1295 mit Haloperidol behandelten Personen, die an sechzehn doppelblinden Studien mit aktiven Vergleichspräparat teilnahmen, untersucht. Die Sicherheit von Haldol Decanoat wurde bei 410 Personen, die an 3 Vergleichsstudien (eine vergleicht Haloperidol mit Fluphenazin und zwei vergleichen die Decanoat-Formulierung mit der oralen Formulierung), 9 offenen Studien und 1 Dosisfindungsstudie. Basierend auf den zusammengefassten Sicherheitsdaten aus diesen klinischen Studien waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen (% Inzidenz): Extrapyramidale Störungen (34), Schläfrigkeit (19), Agitiertheit (15), Hyperkinesie (13), Kopfschmerz (12), Psychotische Störung (9), Depression (8), Gewichtszunahme (8), Orthostatische Hypotension (7), Somnolenz (5).
Die folgenden Nebenwirkungen, einschließlich der oben angeführten, wurden in klinischen Studien und aus den Erfahrungen nach Markteinführung beobachtet und im Zusammenhang mit der Anwendung von Haldol oder Haldol Decanoat berichtet. Zur Klassifizierung von Nebenwirkungen werden die folgenden Begriffe und Häufigkeiten verwendet:
Sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100 und <1/10), gelegentlich (≥1/1.000 und <1/100), selten (≥1/10.000 und <1/1.000), sehr selten (<1/10.000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Gelegentlich	Leukopenie
Nicht bekannt	Agranulozytose, Neutropenie, Panzytopenie, Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	
Gelegentlich	Überempfindlichkeit
Nicht bekannt	Anaphylaktische Reaktion
Endokrine Erkrankungen	
Selten	Hyperprolaktinämie
Nicht bekannt	Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	

Nicht bekannt	Hypoglykämie
Psychiatrische Erkrankungen	
Sehr häufig	Agitiertheit, Schlaflosigkeit
Häufig	Depression, Psychotische Störung
Gelegentlich	Verwirrtheit, Verminderte Libido, Verlust der Libido, Ruhelosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig	Extrapyramidale Störungen, Hyperkinesie, Kopfschmerz
Häufig	Spätdyskinesie, Crisis oculogyris (Störung der Okulomotorik), Dystonie, Dyskinesie, Akathisie, Bradykinesie, Hypokinesie, Hypertonie, Schläfrigkeit, Maskengesicht, Tremor, Schwindel
Gelegentlich	Konvulsion, Parkinsonismus, Akinese, Zahnradphänomen, Sedierung, Unwillkürliche Muskelzuckungen, Vertigo, Grand-mal-Anfälle
Selten	Motorische Funktionsstörung, Malignes neuroleptische Syndrom, Nystagmus
Augenerkrankungen	
Häufig	Sehstörungen
Gelegentlich	Verschwommenes Sehen
Herzerkrankungen	
Gelegentlich	Tachykardie
Nicht bekannt	Kammerflimmern, Torsade de pointes, ventrikuläre Tachykardie, Extrasystolen
Gefäßerkrankungen	
Häufig	Orthostatische Hypotonie, Hypotonie
Nicht bekannt	Thromboembolien (einschließlich Lungenembolie und tiefer Venenthrombose)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	
Gelegentlich	Dyspnoe
Selten	Bronchospasmus
Nicht bekannt	Laryngospasmus, Larynxödem,
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig	Obstipation, Trockener Mund, Übermäßiger Speichelfluss, Nausea, Erbrechen
Leber- und Gallenerkrankungen	
Häufig	Anormale Leberfunktionswerte
Gelegentlich	Hepatitis, Gelbsucht
Nicht bekannt	Akute Leberinsuffizienz, Cholestase
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Häufig	Ausschlag
Gelegentlich	Lichtempfindlichkeitsreaktionen, Urtikaria, Pruritus, Hyperhidrose
Nicht bekannt	Leukozytoklastische Vaskulitis, Exfoliative Dermatitis,
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Gelegentlich	Torticollis, Muskelstarre, Muskelkrämpfe, Skelettmuskulatursteife
Selten	Trismus, Muskelzucken
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Häufig	Harnretention
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen	
Nicht bekannt	Entzugssymptom bei Neugeborenen (siehe 4.6)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Häufig	Erektile Dysfunktion
Gelegentlich	Amenorrhoe, Dysmenorrhoe, Galaktorrhoe, Brustbeschwerden, Brustschmerzen
Selten	Menorrhagie, Menstruationsstörung, Sexuelle Funktionsstörung
Nicht bekannt	Gynäkomastie, Priapismus
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Gelegentlich	Gangstörung, Hyperthermie, Ödem
Nicht bekannt	Plötzlicher Tod, Gesichtsödem, Hypothermie
Untersuchungen	
Häufig	Gewichtsabnahme, Gewichtszunahme
Selten	QT Verlängerung im EKG

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie

ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Inst. Pharmakovigilanz
Traisengasse 5
AT-1200 WIEN
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Wegen der relativ großen therapeutischen Breite treten Intoxikationen im Allgemeinen nur bei stärkerer Überdosierung auf.

Symptome einer Überdosierung:

- extrapyramidale Störungen: akute dyskinetische oder dystone Symptome, Zungen-Schlund-Syndrom, Blickkrämpfe, laryngeale oder pharyngeale Spasmen
- Somnolenz bis Koma, mitunter Erregung und delirante Verwirrtheit
- zerebrale Krampfanfälle
- Hyperthermie oder Hypothermie
- kardiovaskulär: Hypotension, aber auch Hypertension, Tachykardie oder Bradykardie, EKG. Veränderungen wie PQ-, QT-Intervallverlängerung, Torsades de pointes, Herz- und Kreislaufversagen
- anticholinerge Effekte: verschwommenes Sehen, Erhöhung des Augeninnendruckes, Verringerung der Darmmotilität, Urinretention
- respiratorische Komplikationen: Zyanose, Atemdepression, Atemstillstand, Aspiration, Pneumonie.

Maßnahmen bei Überdosierung:

So rasch wie möglich ist eine intensivmedizinische Behandlung einzuleiten:
Eine Magenspülung kann aussichtsreich sein, wenn sie frühzeitig (am besten innerhalb 1 Stunde) durchgeführt wird, gefolgt von der wiederholten Gabe von Aktivkohle. Die Provokation von Erbrechen erscheint in Anbetracht der antiemetischen Wirkung von Haloperidol und der geringen Effizienz dieser Maßnahme nicht mehr sinnvoll.
Die weitere Therapie erfolgt symptomatisch:
Zum Einsatz können Volumensubstitution, Antikonvulsiva, gefäßverengende Medikamente (kein Adrenalin!) und ggf. Antiarrhythmika, bei kardialen Komplikationen u.U. Natriumhydrogencarbonat bzw. -lactat kommen.
EKG und Vitalfunktionen sind zu überwachen, bis das EKG normalisiert ist. Analeptika sind kontraindiziert, da infolge der Senkung der Krampfschwelle durch Haloperidol eine Neigung zu zerebralen Krampfanfällen besteht. Auch Betablocker sollten vermieden werden, weil sie die Vasodilatation erhöhen.
Bei schweren extrapyramidalen Symptomen Antiparkinsonmittel, z. B. Biperiden i.v.; u. U. kann es erforderlich sein, die Antiparkinsonmedikation über mehrere Wochen zu verabreichen.
Hohes Fieber sollte mit Antipyretika, ggf. mit Eisbädern, eine Hypothermie durch langsame Erwärmung behandelt werden.
Bei Auftreten eines anticholinergen Syndroms steht zur Anwendung unter intensivmedizinischen Bedingungen (EKG-Kontrolle!) als Antidot Physostigminsalicylat zur Verfügung.
Auf Grund des großen Verteilungsvolumens und der starken Plasma-Eiweiß-Bindung sind forcierte Diurese oder Hämodialyse bei reinen Haloperidol-Vergiftungen wenig hilfreich.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Psycholeptika, Antipsychotika, Butyrophenon-Derivate, Haloperidol
ATC-Code: N05AD01
Haldol ist ein stark wirksames Neuroleptikum aus der Reihe der Butyrophenone. Haloperidol bewirkt vor allem eine Blockade der Dopaminrezeptoren und verringert dadurch die Wirkung von Dopamin als Überträgersubstanz. Haloperidol weist eine hohe Affinität zu D_2-Rezeptoren auf. Bei chronischer Gabe kann es zu einer Überempfindlichkeit der Dopaminrezeptoren in bestimmten Regionen kommen („supersensitivity“, „up-regulation“).
Weniger ausgeprägt als die dopaminantagonistische Wirkung ist die Wirkung auf die Serotonin- (5-HT_{1A}- und $5HT_2$-), (sigma-) Opioid-Rezeptoren und die α-Adrenorezeptoren ($\alpha_1 > \alpha_2$). Erst in sehr hohen Dosen hat Haloperidol auch eine anticholinerge und H_1-antihistaminerge Wirkung.
Das klinische Wirkprofil ist charakterisiert durch antipsychotische Wirkungen (Reduktion von Wahn, Halluzinationen, Ich- und Denkstörungen, Dämpfung, psychomotorischer und katatoner Erregung, affektiver Gespanntheit sowie manischer Verstimmung und Antriebssteigerung).
Außerdem wirkt Haloperidol sedierend (aber nicht hypnotisch), therapeutisch günstig bei bestimmten

hyper- und dyskinetischen Syndromen und hat einen antiemetischen Effekt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption:

Nach oraler Gabe wird Haloperidol rasch und nahezu vollständig aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert; die Resorption ist nach 3 Stunden vollständig. Wegen des hohen First-pass-Effektes beträgt die absolute Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe 60 – 70%. Maximale Plasmaskonzentrationen von Haloperidol wurden bei oraler Verabreichung nach 2 bis 6 Stunden und nach intramuskulärer Injektion nach 20 Minuten gemessen.

Distribution:

Auf Grund seiner großen Lipophilie wird Haloperidol im ganzen Organismus verteilt.Das Verteilungsvolumen im Steady-state beträgt 7,9 ± 2,5 l/kg KG. Haloperidol tritt in die Muttermilch über und überwindet die Blut-Hirn-Schranke. Die Plasmaeiweißbindung beträgt 92%.

Metabolismus:

Haloperidol wird auf mehreren Wegen einschließlich Glucuronidierung und des Cytochrom-P450-Systems (d.h. CYP3A4 oder CYP2D6) metabolisiert. Hauptabbauweg ist die Spaltung der N-haltigen Seitenkette durch oxidative Dealkylierung (CYP3A4) und anschließende β-Oxidation der carboxylierten Seitenkette. Im Urin findet man daher 4-Fluorphenylessigsäure als pharmakologisch inaktive Metaboliten.

Im Urin und im Serum ist auch an der Keto-Gruppe reduziertes Haloperidol mit schwacher antipsychotischer Wirkung gefunden worden.

Der Metabolismus von Haloperidol wird durch enzyminduzierende Substanzen (Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin) beschleunigt.

Elimination:

Die Plasmaeliminationshalbwertszeit beträgt 24 Stunden (12 bis 38 Stunden) nach oraler Einnahme und 21 Stunden (13 bis 36 Stunden) nach intramuskulärer Injektion. 60% der Substanz werden in den Faeces und 40% mit dem Urin ausgeschieden. Nur etwa 1% des Wirkstoffs wird unverändert über die Nieren ausgeschieden.

Der Verlauf der Plasmaspiegel deutet auf eine multiphasische Elimination der Substanz hin. Die Eliminationsgeschwindigkeit ist nachts verringert.

Therapeutische Plasmaspiegel:

Es wird angenommen, dass eine Haloperidol Plasmakonzentration im Bereich von 4 µg/l bis zu einer Obergrenze von 20 bis 25 µg/l für ein therapeutisches Ansprechen erforderlich ist.

Pathophysiologische Variationen:

Dialyse Patienten: Aufgrund seines hohen Verteilungsvolumens und seines geringen Plasmaspiegels werden nur sehr geringe Mengen durch eine Dialyse entfernt. Eine ergänzende Dosis oder ein geändertes Haloperidol-Dosierungsschema ist deshalb in der Regel nicht erforderlich.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Nichtklinische Daten basierend auf konventionellen Studien bzgl. Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und Karzinogenität zeigen kein besonderes Risiko für Menschen. Bei Nagetieren führte die Verabreichung von Haloperidol zu einem Rückgang der Fertilität, einer begrenzten Teratogenität sowie embryo-toxischen Wirkungen.

In verschiedenen publizierten in-vitro Studien wurde gezeigt, dass Haloperidol den HERG Kanal blockiert. In mehreren in vivo Studien verursachte Haloperidol, bei intravenöser Verabreichung, in einigen Tiermodellen, eine signifikante QT-Verlängerung. Die QT-Verlängerung trat bei Dosen um 0,3 mg/kg i.v. auf, welche zu maximalen Plasmakonzentrationen führten, die 3 bis 7 mal höher als die für den Menschen effektive Plasmakonzentration von 4 bis 20 µg/l lagen. Diese intravenös verabreichten Dosen, die zu QT-Verlängerungen führten, verursachten keine Arrhythmien. In einigen Studien führten höhere intravenöse Dosen von 1 bis 5 mg/kg Haloperidol i.v. zu QT Verlängerung und/oder ventrikulären Arrhythmien. Dies trat bei maximalen Plasmakonzentrationen auf, die 19 bis 68 mal höher waren, als die für den Menschen effektiven Plasmakonzentration.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

1 mg Tabletten

Lactose-Monohydrat, Saccharose, Maisstärke, Talk, hydrogen. Baumwollsamenöl.

10 mg Tabletten

Calciumhydrogenphosphat, Maisstärke, Calciumstearat und Chinolin-Gelb (E-104).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30° C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

1 mg Tabletten

PVC/Aluminiumblisterpackung: 50 und 100 Tabletten.

10 mg Tabletten

PVC/Aluminiumblisterpackung: 20 und 100 Tabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

Janssen - Cilag Pharma GmbH., 1020 Wien

8. Zulassungsnummer

17.543

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

28. März 1984 / 25. April 2005

10. Stand der Information

Oktober 2014

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig.